

University of Groningen

The role of small conductance calcium-activated potassium channels in mitochondrial dysfunction

Krabbendam, Inge

DOI:
[10.33612/diss.144370526](https://doi.org/10.33612/diss.144370526)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
Krabbendam, I. (2020). *The role of small conductance calcium-activated potassium channels in mitochondrial dysfunction: Targeting metabolic reprogramming and calcium homeostasis*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.144370526>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Appendix

English summary

Nederlandse samenvatting

Acknowledgements

Curriculum Vitae

List of publications

Summary

Neurodegeneration is characterized by a progressive loss of function of neuronal cells. Many neurodegenerative diseases relate to each other on a mechanistic level, attributed to processes of mitochondrial dysfunction, inflammation and cell death pathways, including excitotoxicity, oxytosis and ferroptosis. Previous data of our group demonstrates that activation of small conductance calcium (Ca^{2+})-activated potassium (K^+) (SK) channels affects mitochondrial calcium levels and protects neuronal cells against glutamate-induced excitotoxicity and oxytosis. Moreover, pharmacological SK channel modulators also attenuated inflammation. It is not yet entirely understood how SK channel modulators influence mitochondrial function and how they mediate cellular protection. The main aim of this thesis was to investigate the role of SK channels on mitochondrial dysfunction, thereby focusing on calcium homeostasis, reactive oxygen species (ROS) and mitochondrial metabolism. More specifically, we looked at the regulatory effects of SK channels on neurodegeneration, inflammation and brain cancer.

We reviewed the current literature on the cellular function of mitochondrial calcium-activated potassium (K_{Ca}) channels and discussed the main functions of mitochondrial K_{Ca} channels and their contribution to cell survival and cell death. Pharmacological modulation of mitochondrial K_{Ca} channels mediates cellular protection against oxidative stress through mitochondrial mechanisms of preconditioning. Subsequently, in several disease models including neurodegeneration and ischemia/reperfusion injury, where oxidative stress is an important factor in the pathogenesis, activation of mitochondrial K_{Ca} channels mediated protective effects.

Although we know that SK channels attenuate mitochondrial calcium levels and mediate protection against oxytosis in HT22 cells, we did not know what happens in situations of increased endoplasmic reticulum (ER) – mitochondria contact points, a mechanism contributing to several neurodegenerative conditions. Using artificial linkers to strengthen the organelles' interactions, we demonstrated that enhanced ER – mitochondrial contact points increased the neuronal cells' vulnerability to oxidative stress, induced mitochondrial calcium overload and impaired mitochondrial bioenergetics, leading to cell death.

Notably, even in conditions of enhanced ER-mitochondrial coupling SK channel activation was neuroprotective against oxytosis.

To further explore the role of mitochondrial calcium in oxidative stress, we investigated inhibition of mitochondrial calcium uptake, by treatment with calcium channel blocker ruthenium red (RR) and MCU antagonist mitoxantrone (MX) in conditions of ferroptosis. We showed that attenuation of mitochondrial calcium uptake using RR and MX preserved cell viability in ferroptosis and decreased oxidative stress. Furthermore, we showed that the co-treatment of RR together with positive SK channel modulator CyPPA potentiated the protective effect on cell survival.

Taken together, we suggest that attenuation of mitochondrial calcium, in particular via activation of SK channels plays a crucial role in cellular protection against oxidative stress.

We next investigated whether SK channels' ability to increase the resilience of neuronal cells against ferroptosis involves adaptations in cellular metabolism. Using high-resolution respirometry, flow cytometry analyses, extracellular flux analyses and lactate measurements, we demonstrated that neuroprotective effects by SK channel activation against ferroptosis involve an initial, fast metabolic shift towards glycolysis, followed by a small reduction in mitochondrial complexes I- and II activity and a mild induction of mitochondrial ROS. *In vivo*, we showed that SK channel activation increases lactate production, median lifespan and mitochondrial stress resistance in *C. elegans*.

Thus, the mild reduction of mitochondrial complex I activity by SK channel activation plays a role in cellular protection via reducing forward electron transfer. However, we also investigated whether SK channel activation could reduce ROS production mediated by reverse electron transfer and whether this can contribute to SK channel-mediated protection against LPS-induced inflammation and morphological changes in macrophages. We demonstrated that activation of SK channels reversed morphological changes upon macrophage activation. In addition, SK channel activation decreased LPS-induced *IL-1 β* gene expression and cellular ROS production. Furthermore, SK channel activation reduced the LPS-mediated increase phagocytosis and glycolytic activity even in conditions potentiated by succinate.

In conclusion, SK channel effects on mitochondrial complex activity play an important role in neuroprotection and inflammation.

On the other hand, the capacity of SK channel activation to slightly induce ROS generation can promote anti-tumour capacities. We found that a combined treatment of auranofin, a thioredoxin reductase inhibitor, and CyPPA had a detrimental effect on mitochondrial function, oxidative balance and cell death in neuro- and glioblastoma cells. Moreover, we extended our findings to patient-derived glioblastoma neurospheres. Thus, auranofin effects can be potentiated by SK channel activation due to enhanced oxidative stress to levels that can induce tumor cell death.

Samenvatting

Neurodegeneratie wordt gekenmerkt door progressief functieverlies en celdood van neuronale cellen. Veel neurodegeneratieve ziekten lijken op elkaar op mechanistisch niveau, op het vlak van mitochondriale disfunctie, inflammatie, en verschillende oorzaken van celdood zoals excitotoxiciteit, oxytosis en ferroptosis. Eerdere studies van onze groep toonden aan dat activatie van de zogenaamde calcium (Ca^{2+})-geactiveerde kalium (K^+)-kanalen met lage geleidbaarheid (SK-kanalen) mitochondriale calciumlevels beïnvloedt. Tevens beschermt deze activatie neuronale cellen tegen excitotoxiciteit en oxytosis, door glutamaat veroorzaakt. Bovendien verminderde de farmacologische activatie van SK-kanalen ook inflammatie. Het is nog niet helemaal duidelijk hoe activatie van SK-kanalen mitochondriale functie beïnvloedt en hoe het bescherming tegen celdood biedt. Dit proefschrift had als doel de rol van SK-kanalen in mitochondriale disfunctie te onderzoeken. Hierbij lag de focus op calciumhomeostase, mitochondriaal metabolisme en reactieve zuurstofverbindingen; de zogenaamde *Reactive Oxygen Species* (ROS). We hebben gekeken naar de regulerende effecten van SK-kanalen op de hiervoor genoemde processen in neurodegeneratie, inflammatie en hersentumorcellen.

We hebben de huidige literatuur over de cellulaire functie van mitochondriale calcium-geactiveerde kaliumkanalen (K_{Ca}) onderzocht en de belangrijkste functies van hun bijdrage aan cel-overleving en celdood beschreven. Farmacologische activatie van mitochondriale K_{Ca} -kanalen beschermt cellen door middel van mitochondriale preconditioneringsmechanismen tegen oxidatieve stress; een belangrijke factor in de pathogenese van onder andere neurodegeneratie en ischemie/reperfusie-schades.

Hoewel we weten dat SK-kanalen mitochondriale calciumlevels verlagen en bescherming bieden tegen oxytosis in HT22-cellen, wisten we niet wat er gebeurt in situaties waarbij er meer endoplasmatisch reticulum (ER) - mitochondria-contactpunten zijn. Een verhoogd aantal ER-mitochondria-contactpunten draagt namelijk bij aan verschillende neurodegeneratieve aandoeningen. We hebben aangetoond dat de aanwezigheid van meer ER – mitochondriale contactpunten cellen kwetsbaarder maakte voor celdood, vanwege meer oxidatieve stress, verhoogde mitochondriale calciumlevels en verlaagd mitochondriaal metabolisme. We hebben dit onderzocht door met

kunstmatige linkers de interacties tussen het ER en de mitochondria te versterken. Zelfs bij deze versterkte ER-mitochondriale koppeling bood activatie van SK-kanalen in neuronale cellen bescherming tegen oxytosis.

Om de rol van mitochondriaal calcium in oxidatieve stress verder te onderzoeken, hebben we de remming van mitochondriale calciumopname bij ferroptosis onderzocht door behandeling met calciumkanaal-blokker ruthenium red (RR) en MCU-antagonist mitoxantrone (MX). We toonden aan dat de behandeling met RR en MX de mitochondriale calciumopname verlaagde en oxidatieve stress verminderde, waardoor de overleving van de cellen groter was. Verder zagen we dat gelijktijdige behandeling met zowel RR als de positieve SK-kanaalmodulator CyPPA het beschermende effect op de overleving van cellen versterkte. Samengevat suggereren we dat verminderd mitochondriaal calcium, met name via activatie van SK-kanalen, een cruciale rol speelt bij cellulaire bescherming tegen oxidatieve stress.

Daarnaast hebben we onderzocht of SK-kanalen, naast het verlagen van mitochondriaal calcium, ook via aanpassingen in het cellulaire metabolisme de veerkracht van neuronale cellen tegen ferroptosis kan vergroten. Met behulp van high-resolution respirometry, flow cytometry analyses, extracellulaire flux analyses en lactaatmetingen hebben we aangetoond dat activatie van SK-kanalen een initiële, snelle metabole verschuiving naar glycolyse veroorzaakt. Deze snelle verschuiving naar glycolyse wordt gevolgd door een lichtelijk verlaagde activiteit van mitochondriale complexen I en II en een lichte verhoging in de mitochondriale ROS levels. We ontdekten dat deze processen bijdragen aan de bescherming van neuronen tegen ferroptosis. We toonden ook aan dat activatie van SK-kanalen *in vivo* de lactaatproductie, de mediane levensduur en de weerstand tegen mitochondriale stress verhoogt in *Caenorhabditis elegans*.

Hiervoor is reeds benoemd dat activatie van SK-kanalen de activiteit van mitochondriaal complex I verlaagd en zo een rol speelt bij cellulaire bescherming via het verminderen van voorwaartse elektronenoverdracht. We wilden echter ook weten of activatie van SK-kanalen ROS productie kon verminderen, die veroorzaakt wordt door achterwaartse elektronenoverdracht (*Reverse electron transfer, RET*). Vervolgens wilden we onderzoeken of deze vorm van verminderde ROS productie op haar beurt bijdraagt aan bescherming tegen inflammatie en morfologische veranderingen in macrofagen die door

lipopolysachariden (LPS) veroorzaakt kunnen worden. We hebben aangetoond dat behandeling met SK-kanaal modulator CyPPA morfologische veranderingen bij activatie van macrofagen verminderde. Bovendien zorgde activatie van SK-kanalen voor verlaging in door LPS verhoogde *IL-1 β* -genexpressie en cellulaire ROS productie. Ook verminderde activatie van SK-kanalen de door LPS gefaciliteerde toename in fagocytose en glycolytische activiteit, zelfs wanneer die werden versterkt door de aanwezigheid van complex II activator succinaat. Concluderend, effecten van SK-kanalen op de activiteit van mitochondriale complexen spelen een belangrijke rol bij neuroprotectie en inflammatie.

Anderzijds kan het vermogen van activatie van SK-kanalen om een kleine hoeveelheid ROS te genereren, ook effect hebben op tumorcellen. We ontdekten dat een behandeling van auranofine, een thioredoxine reductaserepmer, gecombineerd met CyPPA, een schadelijker effect had op de mitochondriale functie en bovendien celdood verhoogde in neuro- en glioblastomacellen, vergeleken met alleen auranofine behandeling. Bovendien hebben we onze bevindingen uitgebreid naar in glioblastoma-afgeleide neurosferen afkomstig uit patiëntmateriaal en ook daarin de belangrijkste bevindingen kunnen bevestigen. Samengevat, als gevolg van verhoogde oxidatieve stress en mitochondriale disfunctie, kan auranofinetoxiciteit worden versterkt door activatie van SK-kanalen.

Acknowledgements

Molecular Pharmacology group

Dear **Amalia**, thank you so much for giving me the opportunity to do a PhD in your lab under your supervision. I remember that when I started, you were just appointed as a Rosalind Franklin fellow and I was the first PhD student to start with you in Groningen, which is something that I will always keep in my memory. It feels like the four years have gone by very quickly, which I think is a good sign. The journey had its ups and downs, we had to get used to each other, to the lab, and had to establish several techniques. Some periods were not easy, but I managed it and I appreciated very much that you were extremely patient, calm, never stressed out when I was already stressed out, always stayed positive and supported and stimulated me in both professional and personal life. Your door was always open, and you came by our office regularly to check if I was doing okay, sometimes a bit too often, but also a sign that you care about other people. Over the years I got more confident about my work and I really enjoyed our scientific discussions and brainstorming. I learned a lot from you, and it was very nice that in the final years of my PhD you gave me the freedom to develop new projects. Thank you!

Dear **Martina**, thank you for all your help in my PhD. When I started, I was surprised that you were my promotor, since I did not meet you during my job interview. Although they were sometimes tricky, I appreciated your critical questions on presentations and on my papers. Thank you for always reminding me that I should be proud of myself, and for being so happy for me when our papers got accepted. It was very nice to work with you, your office was always open if I needed to talk to you and I think that we got along very well.

Reinoud, je bent een heel vriendelijk, rustig, inspirerend en positief persoon en dat heb ik erg gewaardeerd. Het is jammer dat we niet hebben samen gewerkt, maar al je input na mijn presentaties waren altijd erg welkom! Ik zal al onze gezamenlijke pubquizzes bij de Toeter de afgelopen jaren nooit vergeten, ik vond het een erg leuke en gezellige afleiding om regelmatig te doen tijdens mijn PhD.

Dear **Xinhui**, I feel honoured that you agreed to be my paranymp. I was very happy when you came in Groningen. Your positive, open and kind personality is a big inspiration for me. I will never forget all the times that we talked together, discussed problems about work and life, but also shared many nice experiences, such as diners in Groningen, playing music for Chinese New Year and Reinouds oratie party. I hope we will continue to make nice memories, wherever we will live. I think you have a great sense of humour, you even like my jokes. You are an amazing cook, I never ate Chinese Hot pot in my life before and I really love it, although I still can't eat with chopsticks. I never had so many pictures of myself since I know you, and I don't know anyone else who changes her hairstyle every year and toasts with me with coffee instead of alcohol ;). I am very proud of you that you will finish your PhD this year, I saw you made a huge development throughout your PhD, and I wish you all the best for your Postdoc position!

Pien, heel erg bedankt voor je gezelschap op kantoor en daarbuiten in de afgelopen 2,5 jaar, je hebt een fantastische persoonlijkheid waar ik nog veel van wil leren! Ik vind het enorm knap hoe positief je altijd met werk omgaat, hoe direct je kan zijn maar ook meelevend bent met iedereen. Ik vind het heel bijzonder dat je je altijd uitspreekt, en altijd de goeie dingen wist te zeggen op de juiste momenten. Ik ben blij dat je mijn paranimf wil zijn, want ik had me geen betere kantoor roomie kunnen wensen. Heel veel succes in je laatste PhD jaar, je doet het super goed!

I also want to thank **Birgit**, it was such a pleasure to work with you in my second year. When you came, I was very happy that I was not alone anymore working with neuronal cells, and I had someone to discuss projects/experiments with besides Amalia. You taught me many things in the lab, but also about writing and submitting papers, and how to deal with Illustrator. But more importantly, besides being my colleague you are also a very good friend, and I want to thank you very much for that. It was a very big pleasure to be your paranymp at your defense. I am proud of you how you found a nice job that suits you very well, and I hope we will stay in touch.

Lieve **Mariska**, dankjewel voor je gezelligheid de afgelopen vier jaar. We zijn precies op dezelfde dag begonnen en dat vond ik altijd wel bijzonder. Je was er vaak voor me, wist dingen goed te relativeren en je zit altijd vol creatieve ideeën.

Je was heel belangrijk voor de sfeer in de groep, met al je kaartjes, iedereen's kantoor versieren op verjaardagen en het bakken van heerlijke cakes/koekjes 😊
Ik wens je veel succes met je volgende baan, en hoop dat je me nog eens komt opzoeken met lieve Bernd 😊

Dear **Marina MR**, although I haven't seen you in a few years, I remember it was very nice to have you around in Groningen. It was so impressive you were always kind and happy although you were working super hard and was always very busy. I enjoyed a lot that you were always in for Friday beers/diners! Unfortunately I couldn't make it to be your paranymp, but it would have been my pleasure!

I also want to thank **Marina TL**, we worked only less than a year together, but it feels like I know you much longer and I'm happy we shared many conversations. It was a pleasure to work on the review together. You are an amazing colleague, very smart woman and good friend. You were always extremely busy but you always made some time for me to listen to the PhD thesis struggles over a coffee. I will miss you (and your sweet dogs) and I wish you all the best in your scientific future career!

Thank you **Ayha**, for being a friend in the lab and sharing a lot of things with me. We are similar persons, and it was very special to me that I could talk with you without explaining too much, you would understand how I felt. In the lab, I saw you made a huge development over the past years, I saw you becoming more confident, independent and happy, and I am very proud of you!

Dear **Asmaa**, you are a big inspiration for me, how you can combine having kids while doing your PhD in a foreign country, and always stay friendly as well, although you were under a lot of pressure. I was happy when you joined Amalia's group and we could talk about different methods and projects, I think you are a very smart and talented scientist!

Dear **Angie**, congratulations again on your PhD, it was very nice to have you in Groningen since summer 2017. You are a very sweet and smart woman, I enjoyed working with you but also enjoyed our activities outside the lab such as the Carnaval trip to Bonn, and the Killers concert together with Salomão. Also, thank you for introducing to me the awesome Colombian food!

Hoeke, bedankt voor alle gezelligheid tijdens de lunches, onze gesprekken over hardlopen en Strava, en het oefenen van de Friese taal ;). Ook wil ik **Loes** bedanken, voor al je inzet voor het lab en je input tijdens presentaties in de lab meeting. Dear **Guilherme** and **Chiara**, thanks for being my office roomies for a short period, it was very nice to get to know you and I hope to see you again when you come back to the Netherlands! In addition, thanks to **Tong**, you were a friendly office roomie, I wish you good luck with the rest of your PhD. Thank you **Nshunge**, for your always present happiness, input in the presentations, and asking me how I was doing in my last year 😊. Further, I want to thank the new PhD students **Dan**, **Yuequ**, **Tiago**, **Rosa** and **Alejandro**. **Alejandro**, you are very kind and smart, and I am happy my piano has found a new home with you!

I also want to thank the PhD students/postdoc from Barbro; **Gwenda**, **Anienke**, **Shanshan**, **Habibie**, **Laura**, **Sara** and **Fransien**, it was nice to get to know you, and thanks for your support and kindness.

Ook wil ik **Janneke** bedanken voor alle support, en alle technicians/analisten; **Manon**, **Sophie**, **Annet**, **Susan**. **Vasiliki**, it was very nice to have you as a roomie, quiet, mostly in the lab, but always in for a small chat at the end of the day or practicing your Dutch. **Carolina**, heel erg bedankt voor al je steun en lange gesprekken, en voor het introduceren van yoga in mijn leven! Last but not least **Melissa**, bedankt voor al je hulp in het lab, en de gezelligheid en humor tijdens de lunches.

I want to thank my former colleagues **Haoxiao**, **JP**, **Xuelin**, **Vessa**, **Isabella**, **Salomão** and especially **Eline** and **Pavan** for the nice time we shared in the office when I just started and your good advices as experienced PhD candidates.

In addition, a big thanks to the master students that helped me during my projects; **Valentina**, **Carmen**, **Laura**, **Rianne** and **Shane**. It was a pleasure to be your co-supervisor, you are all very supportive and enthusiastic, and I wish you all the best in the future!

Friends and family

I want to thank friends in Groningen, **Minke, Astrid, Kiran**. **Minke**, ik vond het heel leuk dat jij ook in Groningen woont, we kennen elkaar al zo lang, en het was fijn om af en toe even te kletsen over werk met iemand die geen collega is, maar wel precies weet wat je doormaakt, of over andere dingen natuurlijk. Ik ga onze regelmatige hardloop-dates en samen eten heel erg missen! Ook **Astrid** ken ik nog uit Utrecht, toen jij naar Groningen kwam om 'Juliette te vervangen' vond ik dat ook heel gezellig! Heel erg bedankt voor de gezelligheid de afgelopen jaren en ik wens je heel veel succes met je laatste PhD-jaren. **Kiran**, super leuk dat we bevriend zijn geworden na het Introductory Event, samen naar conferentie in Kopenhagen was heel leuk, en onze koffie-dates tijdens werk of spelletjes avonden! I also want to thank **Frita, Gerda** and **Leonie** for your support and I wish you all the best ☺. **Katja, Stefan, Oscar**, thanks for your company in the Introductory Event, BCN courses, and our regular diners later on that I enjoyed a lot, I hope we will keep in touch!

Bedankt lieve psychobio meiden **Bianca, Amanda, Iris, Annemarie, Naomi** en **Susanne** voor alle support, en vooral gezelligheid tijdens etentjes/verjaardagen/escape rooms enz. Leuk om te zien hoe we allemaal onze eigen, verschillende kant op zijn gegaan na onze bachelor maar nog steeds dingen met z'n allen blijven doen ☺

Ook wil ik **Jaap** en **Jacco** bedanken voor de support, en **Juliette**, helaas woonde je in Almelo toen ik naar Groningen kwam, maar kwam je voor een paar maandjes weer even terug en konden we af en toe samen eten en hardlopen ☺ Daarna was je naar Zeist verhuisd maar we zagen elkaar regelmatig ondanks je drukke en veeleisende baan, en ik wil je bedanken dat het altijd gezellig is met je en dat je er altijd voor me bent ☺. Ook wil ik **Femke** bedanken, voor dat jij een van de weinigen was die af en toe helemaal naar Groningen kwam, dankzij jou heb ik tenminste de Groningse musea bezocht ;) en bedankt voor de gezellige lunches in Utrecht!

Dan mijn **familie**! Bedankt Mam, pap, Heleen, Piet, Tineke, voor de steun en de pogingen te begrijpen wat voor ingewikkelde dingen ik allemaal deed op werk. Ook Maarten en Kitty wil ik graag bedanken voor de gezelligheid tijdens mijn bezoeken aan Schotland en onze gesprekken over werk/onderzoek en andere dingen! Dankewol heit en mem van Gerke, voor het altijd geïnteresseerd en

betrokken zijn in wat ik doe, en de hartelijke ontvangst als we kwamen eten in Kootstertille.

Lieve **Gerke**, we kennen elkaar sinds het tweede jaar van mijn PhD, en sindsdien ben je de grootste steun voor mij geweest, zonder jou had ik dit allemaal nooit gekund. Na drie jaar alle weekenden heen en weer trainen tussen Utrecht en Groningen ben ik heel blij dat we nu eindelijk samenwonen! Het waren altijd super fijne, ontspannen weekenden met afwisseling tussen bijpraten over het werk van doordeweeks, en samen leuke dingen doen zoals koken, hardlopen, schaatsen en fietsen, zodat ik geen tijd had om in het weekend te werken ;). Het was vast niet altijd makkelijk met alle ups en downs, maar je bent er met al je geduld en relativeringsvermogen altijd voor mij geweest. Ik ben heel trots op wat we tot nu toe samen hebben bereikt en ben heel benieuwd wat de toekomst ons nog meer brengt!

Curriculum Vitae

Inge Eline Krabbendam, the author of this thesis, was born in Utrecht, on the 24th of March in 1992. After graduating from the Utrechts Stedelijk Gymnasium in 2010, she started her bachelor in Psychobiology at the University of Amsterdam. During her bachelor she completed a research internship investigating saccadic adaptation, using eye-tracking, at the department of Psychology (University of Amsterdam, UvA). After obtaining her Bachelor degree in 2013, the author entered the master Neurobiology – Psychopharmacology & Pathophysiology at the UvA. Her first master research internship was at the UvA at the Centre for Neuroscience in the group 'Structural and Functional Plasticity of the Nervous System', studying the role of stress on the striatum. Afterwards she moved to Stockholm for her second research internship at the Karolinska Institutet, Department of Clinical Neuroscience, focusing on the role of glutathione s transferase alpha 4 in oxidative stress and neuronal survival in multiple sclerosis and traumatic brain injury. In February 2016 she joined the Department of Molecular Pharmacology at the University of Groningen to start her PhD under supervision of Prof. Dr. Amalia Dolga, where she investigated the role of small conductance calcium-activated potassium channels in calcium homeostasis and oxidative stress in mitochondrial (dys)function and the effects on neurodegeneration, inflammation and brain tumours. During her PhD, she presented at several international conferences. In addition, she won a travel grant to participate in the European PhD and Postdoc conference (ENABLE) in November 2018 in Copenhagen.

List of publications

Lin H., Boatz J., **Krabbendam I.E.**, Kodali R, Hou Z, Wetzel R, Dolga A.M., Poirier M.A., and van der Wel, P.C.A. Fibril polymorphism affects immobilized non-amyloid flanking domains of huntingtin exon1 rather than its polyglutamine core. *Nature Communications* 8, 15462 (2017).

Honrath B, **Krabbendam I.E.**, Culmsee C, and Dolga A.M. Small conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels in the plasma membrane, mitochondria and the ER: Pharmacology and implications in neuronal diseases. *Journal of Neurochemistry International* 109, 13-23 (2017).

Krabbendam I.E., Honrath B, Culmsee C, and Dolga A.M. Mitochondrial Ca²⁺-activated K⁺ channels and their role in cell life and death pathways. *Cell Calcium* 69, 101-111 (2018).

Bouwkamp CG, Afawi Z, Fattal-Valevski A, **Krabbendam I.E.**, Rivetti S, Masalha R, Quadri M Breedveld G.J., Mandel H, Tailakh M.A., Beverloo H.B., Stevanin G, Brice A, van IJcken W.F.J., Vernooij M.W., Dolga A.M., de Vrij F.M.S., Bonifati V, and Kushner S.A. ACO2 homozygous missense mutation associated with complicated hereditary spastic paraplegia. *Neurology Genetics* 4, e223 (2018).

Honrath B, **Krabbendam I.E.**, IJsebaart C, Pegoretti V, Bendridi N, Rieusset J, Schmidt M, Culmsee C, and Dolga A.M. SK channel activation is neuroprotective in conditions of enhanced ER-mitochondrial coupling. *Cell Death & Disease* 9, 593 (2018).

Krabbendam I.E., Honrath B, Bothof L, Silva-Pavez E, Huerta H, Peñaranda Fajardo N.M., Dekker F.J., Schmidt M, Culmsee C, César Cárdenas J, Kruyt F.A.E., and Dolga A.M. SK channel activation potentiates auranofin-induced cell death in glio- and neuroblastoma cells. *Biochemical Pharmacology* 171, 113714 (2020).

Krabbendam I.E., Honrath B, Dilberger B, Iannetti E.F., Branicky R.S., Meyer T, Evers B, Dekker F.J., Koopman W.J.H., Beyrath J, Bano D, Schmidt M, Bakker B.M., Hekimi S, Culmsee C, Eckert G.P., and Dolga A.M. SK channel-mediated metabolic escape to glycolysis inhibits ferroptosis and supports stress resistance in *C. elegans*. *Cell Death & Disease* 11, 263 (2020).

Trombetta-Lima M, **Krabbendam I.E.**, and Dolga A.M. Calcium-activated potassium channels: implications for aging and age-related neurodegeneration. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 123, 105748 (2020).

Carlström K.E., Zhu K, Ewing E, **Krabbendam I.E.**, Harris R.A., Mendanha Falcão A., Jagodic M, Castelo-Branco G, and Piehl F. Gsta4 controls apoptosis of differentiating adult oligodendrocytes during homeostasis and remyelination via the mitochondria-associated Fas/Casp8/Bid-axis. *Nature Communications* 11, 4071 (2020).

